



AUSLEGESCHRIFT 1136 709

H 41140 IV d/12p

ANMELDETAG: 7. DEZEMBER 1960

BEKANNTMACHUNG

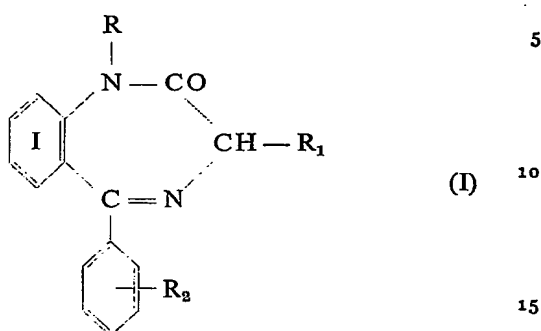
DER ANMELDUNG

UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 20. SEPTEMBER 1962

1

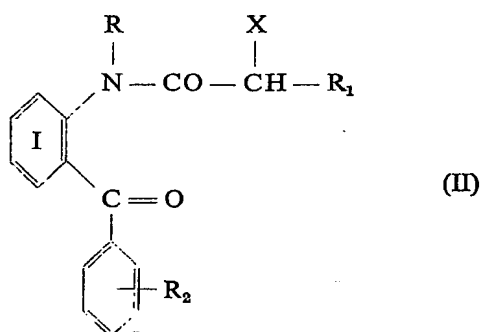
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepinen der allgemeinen Formel



worin R ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Hydroxyalkyl- oder Aralkylgruppe, R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe und R₂ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy oder Trifluormethylgruppe bedeutet und der Ring I durch eine Trifluormethylgruppe monosubstituiert oder durch Halogenatome, Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto, Hydroxyalkylmercapto-, Alkylsulfon-, Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, Nitro-, Amino- oder Acylamino mono- oder disubstituiert sein kann.

Die Alkyl- und Alkenylreste im Molekül sind vorzugsweise niedere Alkyl- bzw. niedere Alkenylreste, die geradkettig oder verzweigt sein können, wie z. B. der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Amyl-, Hexyl-, Allyl-, Butenylrest. Als Halogenatome in beiden Benzolringen sind Chlor- und Bromatome bevorzugt. Die Aralkylgruppe ist vorzugsweise eine Benzylgruppe. Die Hydroxyalkylgruppe kann z. B. eine Hydroxymethylgruppe sein. Der Arylrest kann z. B. eine Phenylgruppe sein.

Die genannten Verbindungen werden hergestellt, indem man ein Benzophenonderivat der allgemeinen Formel

Verfahren zur Herstellung
von 2-Oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepinen

Anmelder:

F. Hoffmann-La Roche & Co.

Aktiengesellschaft,

Basel (Schweiz)

Vertreter: Dr. G. Schmitt, Rechtsanwalt,
Lörrach (Bad.), Friedrichstr. 3

Beanspruchte Priorität:

V. St. v. Amerika vom 10. Dezember 1959, 26. April
und 27. Juni 1960 (Nr. 858 564, Nr. 24 686 und Nr. 38 732)

Earl Reeder, Nutley, N. J.,

Leo Henryk Sternbach, Upper Montclair, N. J.,

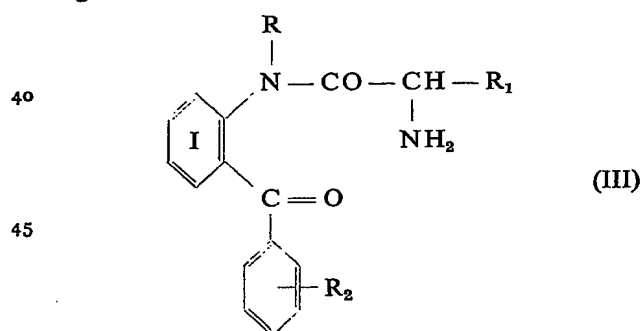
Norbert Steiger, Nutley, N. J.,

Oscar Keller, Clifton, N. J.,

und Arthur Stempel, Teaneck, N. J. (V. St. A.),
sind als Erfinder genannt worden

2

worin X ein Halogenatom darstellt, bei Zimmertemperatur oder tieferen Temperaturen, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, mit Ammoniak umgesetzt und eine hierbei allenfalls gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels durch Erhitzen cyclisiert und gegebenenfalls anschließend in an sich bekannter Weise das Reaktionsprodukt

209 657/262

nitriert, Nitrogruppen mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel zu Aminogruppen reduziert und letztere acyliert.

Die Umsetzung der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II mit Ammoniak kann vorteilhafterweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie Methanol, Dioxan oder Nitromethan, durchgeführt werden.

Bei der Umsetzung der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II mit Ammoniak entsteht zunächst eine Verbindung der allgemeinen Formel III, die in den meisten Fällen sofort unter Wasserabspaltung zum 2-Oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin weiter reagiert. In einigen Fällen ist dagegen zur Umwandlung der Verbindungen der allgemeinen Formel III in die 2-Oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepine die Anwendung von Hitze erforderlich. Die Wasserabspaltung kann durch Schmelzen oder durch Erhitzen des Zwischenprodukts in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Pyridin, vorgenommen werden. Die gegebenenfalls anschließende Nitrierung wird mittels Salpetersäure vorgenommen, wobei eine oder zwei Nitrogruppen eingeführt werden können. Die Reduktion der Nitrogruppen wird katalytisch in Anwesenheit von Raney-Nickel durchgeführt. Durch Behandlung mit einem Säureanhydrid, z. B. einem solchen einer niederen Fettsäure, wie Essigsäure, können die Aminogruppen acyliert werden.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten acylierten Benzophenone der allgemeinen Formel II kann man durch Umsetzung der entsprechenden 2-Aminobenzophenone mit einem α -Halogenacylhalogenid, wie Chloracetylchlorid, erhalten. Einige der im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendeten 2-Acylaminobenzophenone der allgemeinen Formel II, welche an der Aminogruppe in 2-Stellung substituiert oder unsubstituiert sein können, sind neu. Das Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen kann aus den Ausführungsbeispielen entnommen werden. Für die Verfahren zur Herstellung der benötigten Ausgangsstoffe wird kein Schutz beansprucht.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen weisen sedative, muskelrelaxierende oder antikonvulsive Eigenschaften auf. Sie können zur Behandlung von Spannungszuständen verwendet werden. Ihre Verabreichung erfolgt in der in der pharmazeutischen Praxis üblichen Weise.

Die folgenden Ausführungsbeispiele veranschaulichen das erfindungsgemäße Verfahren. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

5 g 2-Chloracetamido-5-chlor-benzophenon in 200 ml methanolischem Ammoniak werden bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Auflösung der Verbindung gerührt. Man läßt die Lösung hierauf 5 Tage bei Raumtemperatur stehen. Es bildet sich eine klare bernsteinfarbige Lösung, die im Vakuum zur Trockene eingedampft wird. Der Rückstand wird in 300 ml Diäthyläther und 100 ml Benzol verdünnt und mit 180 ml 2 n-Salzsäure in mehreren Portionen extrahiert. Der Salzsäureextrakt, welcher das Reaktionsprodukt enthält, wird mit Natronlauge unter Zusatz von Eis neutralisiert und hierauf mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rück-

stand liefert nach Zusatz von Diäthyläther 7-Chlor-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 214 bis 215°; Ausbeute: 33%.

Zu einer Lösung von 13,5 g 7-Chlor-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin in 65 ml konzentrierter Schwefelsäure wird unter lebhaftem Rühren eine Mischung von 2,3 ml rauchender Salpetersäure und 3 ml konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt, wobei man die Temperatur unter 0°C hält. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei 0°C gerührt und hierauf auf Eis gegossen. Man neutralisiert mit Ammoniumhydroxyd, filtriert das ausgeschiedene rohe Reaktionsprodukt (5,5 g) ab und wäscht mit Äther. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid erhält man 9-Nitro-7-chlor-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin in Form von leichtgelblichen Plättchen vom Schmelzpunkt 234 bis 235°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: In eine gerührte, auf 10 bis 15° abgekühlte Lösung von 92,4 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon in 500 ml Dioxan werden gleichzeitig in kleinen Anteilen 56,5 g Chloracetylchlorid und 166 ml 3 n-Natronlauge derart eingetragen, daß eine neutrale Reaktion aufrechterhalten wird. Nach vollständiger Zugabe wird die Mischung angesäuert, im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und mit Wasser verdünnt. Das Reaktionsprodukt wird mit Benzol extrahiert und aus einer Mischung von Benzol, Äther und Petroläther umkristallisiert. Man erhält 2-Chloracetamido-5-chlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 117 bis 118°.

Beispiel 2

3 g 2-(α -Brom-propionamido)-5-chlor-benzophenon werden in 100 ml methanolischem Ammoniak bei Raumtemperatur gelöst. Nach 4 Tagen wird die klare bernsteinfarbige Lösung im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand in 100 ml Äther und 100 ml Wasser verteilt. Es wird etwas Reaktionsprodukt abfiltriert. Durch Konzentrieren der Ätherlösung erhält man weiteres 7-Chlor-3-methyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin (insgesamt 1,74 g), das aus einer Mischung von Benzol und Petroläther kristallisiert wird; F. 220 bis 221°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: 14 g α -Brom-propionylbromid und eine äquivalente Menge 3 n-Natronlauge werden in kleinen Anteilen unter Rühren auf 10° gekühlte Lösung von 11,6 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon in 200 ml Dioxan eingetragen. α -Brom-propionylbromid und Natronlauge werden abwechselungsweise derart zugesetzt, daß die Temperatur unterhalb 10° und die Reaktionsmischung neutral oder leicht alkalisch bleiben. Die Umsetzung ist nach 30 Minuten beendet; die Lösung ist neutral. Die Reaktionsmischung wird mit Eis und Wasser verdünnt und hierauf mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der gummiartige Rückstand wird aus einer Mischung von Äther—Petroläther kristallisiert. Durch Umkristallisation aus Äther—Petroläther erhält man farblose Nadeln von 2-(α -Brom-propionamido)-5-chlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 114 bis 115°.

Beispiel 3

Eine Lösung von 2 g 2-Bromacetamido-5-nitro-benzophenon in 30 ml Dioxan wird mit 10 ml einer

13%igen Lösung von Ammoniak in Methanol behandelt. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur stengelassen und hierauf im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 25° eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Äther und 50 ml 0,3 n-Salzsäure verteilt. Die Ätherlösung wird abermals mit 50 ml 0,3 n-Salzsäure extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte werden filtriert und durch Zugabe von Ammoniumhydroxyd alkalisch gestellt. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält 2-(Aminoacetamido)-5-nitro-benzophenon vom Schmelzpunkt 156 bis 158° (Zersetzung); Ausbeute: 42%. Durch Umkristallisieren aus Chloroform-Äther erhält man leichtgelblichgefärbte Nadeln vom Schmelzpunkt 166 bis 167° (Zersetzung).

Das wäßrige alkalische Filtrat wird mit Salzsäure neutralisiert und scheidet beim Stehen rehbraun-gefärbte Kristalle von 7-Nitro-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin aus; Ausbeute: 11,7%.

0,25 g 2-Aminoacetamido-5-nitro-benzophenon werden 5 Minuten auf 165 bis 187° erhitzt. Die Verbindung schmilzt, schäumt auf und verfestigt sich wieder. Die Masse wird in Chloroform gelöst und mit Aktivkohle entfärbt. Die Chloroformlösung wird im Vakuum eingedampft und mit Äther behandelt, worauf man 0,12 g kristallisiertes 7-Nitro-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin erhält.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Zu einer Lösung von 7,26 g 2-Amino-5-nitro-benzophenon in 350 ml Benzol setzt man 2,8 ml Bromacetyl-bromid zu. Man leitet trockene Luft durch die Lösung, bis der gesamte Bromwasserstoff entfernt ist. Die Benzollösung wird bis zur neutralen Reaktion der Waschlösung gewaschen, hierauf über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Benzol und Petroläther kristallisiert, wobei man 2-Bromacetamido-5-nitro-benzophenon in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 155 bis 156° erhält.

Beispiel 4

Eine Lösung von 2,03 g 2-Bromacetamido-4-nitro-benzophenon in einer Mischung aus 100 ml Äther und 50 ml 10%iger (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol wird 18 Stunden bei Raumtemperatur stengelassen. Die Lösung wird hierauf bei einer Wasserbadtemperatur von 30° im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Äther und Wasser verteilt und die unlösliche Verbindung abfiltriert. Die Ätherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit heißem Benzol extrahiert, wobei eine unlösliche Verbindung mit dem Schmelzpunkt 243° (Zersetzung) zurückbleibt. Die zwei Anteile der unlöslichen Verbindung (0,71 g) werden vereinigt und unter Zugabe von Aktivkohle aus Äthanol kristallisiert. Man erhält farblose Prismen von 8-Nitro-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 252° (Zersetzung).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von 2,2 g 2-Amino-4-nitro-benzophenon in 150 ml Benzol und 30 ml Äther wird mit 0,75 ml Bromacetyl-bromid behandelt. Nach 5minütigem Stehen wird die Lösung mit 150 ml Wasser gewaschen und die Zugabe von Bromacetyl-bromid und das Waschen der Lösung mit Wasser wiederholt, bis die gelbe Farbe der Lösung verschwun-

den ist. Die organische Schicht wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion der Waschlösung gewaschen, hierauf über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zuerst aus Hexan-Äther und hierauf aus Hexan-Chloroform kristallisiert, wobei man 2-Bromacetamido-4-nitro-benzophenon in Form von gelblichgefärbten Plättchen vom Schmelzpunkt 120 bis 121° erhält.

Beispiel 5

Eine Lösung von 2,37 g 2-(α -Brom-propionamido)-5-nitro-benzophenon in 40 ml Dioxan und 10 ml 13%iger (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol läßt man 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Wasser und einer Äther-Methylenchlorid-Mischung verteilt. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml Benzol-Hexan (1:1) gelöst und an einer Kolonne von 10 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Durch Eluieren mit Benzol-Hexan (1:1) entfernt man Ausgangsmaterial und 2-Amino-5-nitro-benzophenon. Weiteres Eluieren mit Äther liefert 7-Nitro-5-phenyl-3-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin, das nach Isolierung durch Einengen bei 219 bis 221° schmilzt; Ausbeute: 15%.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von 2,25 g 2-Amino-5-nitro-benzophenon in 150 ml Benzol wird mit 2 ml α -Brom-propionylbromid behandelt. Man leitet 1 Stunde trockene Luft durch die Lösung, bis der Bromwasserstoff entfernt ist. Die Lösung wird hierauf im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert. Das erhaltene 2-(α -Brom-propionamido)-5-nitro-benzophenon wird aus einer Mischung von Chloroform und Hexan kristallisiert, wobei man leichtgelblich-gefärbte Nadeln vom Schmelzpunkt 116 bis 117° erhält.

Beispiel 6

Eine Lösung von 3,2 g 2-(2-Brom-N-allyl-acetamido)-5-chlor-benzophenon in 25 ml Methanol und 30 ml einer 21%igen Lösung von Ammoniak in Methanol läßt man bei 25° über Nacht stehen. Die Lösung wird im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 20 bis 25° eingedampft. Der Rückstand wird mit 100 ml Äther versetzt. Man filtriert das in theoretischer Menge ausgeschiedene Ammoniumbromid ab. Die Ätherlösung wird 1 Stunde mit Aktivkohle behandelt, filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus einer Mischung von Äther und Petroläther (1:9) kristallisiert. Man erhält 1-Allyl-7-chlor-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 97 bis 100°; Ausbeute: 57%. Umkristallisation aus Hexan liefert farblose Prismenbüschel vom Schmelzpunkt 105 bis 106°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung einer Mischung von 231,5 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon und 231,5 g p-Tolyl-sulfonylchlorid in 1 l Pyridin wird 1½ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Hierauf destilliert man 500 ml Pyridin ab, gießt den Rückstand in Wasser und rührt, bis sich das Reaktionsprodukt verfestigt. Das feste Reaktionsprodukt wird abfiltriert, in 600 ml

siedendem Benzol gelöst und durch sorgfältigen Zusatz von 150 ml 40%iger Natronlauge in das Natriumsalz übergeführt. Man setzt das Rühren und das Erhitzen unter Rückfluß 1 Stunde fort, wobei sich das Natriumsalz abscheidet, das nach weiterem Rühren die Form einer cremegefärbten Paste annimmt. Die Suspension wird auf 25° gekühlt, filtriert und fünfmal mit je 200 ml heißem Benzol und hierauf dreimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Das Natriumsalz von 2-(p-Tolylsulfonamido)-5-chlor-benzophenon wird im Vakuum bei 80° getrocknet. Man erhält ein cremefarbenes Pulver, das nach Umkristallisation aus einer Mischung von Dimethylformamid und Chloroform gelbliche Nadeln vom Schmelzpunkt 298 bis 299° liefert.

Eine Suspension von 31,5 g des Natriumsalzes von 2-Tosylamido-5-chlor-benzophenon wird in 300 ml wasserfreiem Acetonitril mit 13,3 ml Allylbromid 1½ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das cremefarbene voluminöse Natriumsalz beginnt bald zu reagieren, und es scheidet sich ein feiner weißer Niederschlag von Natriumbromid ab. Dieser wird abfiltriert und die farblose Lösung im Vakuum zu einem farblosen Öl eingedampft. Eine Lösung von 25 g dieses Öls in 40 ml Eisessig wird mit 300 ml 70%iger Schwefelsäure bei 105° versetzt. Die Mischung wird gerührt und 8 Minuten auf 145° erhitzt. Die erhaltene dunkle, klare Lösung wird über 2 l zerkleinertes Eis gegossen, worauf man mit etwa 1 l Wasser verdünnt. Der gummiartige Feststoff wird in 1,5 l Äther gelöst und die Ätherschicht mit 1 n-Natronlauge und hierauf mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wird getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus 75 ml Methanol kristallisiert, wobei man 2-Allylamino-5-chlor-benzophenon in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 75° erhält. Nach Umkristallisation aus Methanol schmilzt das Material bei 76 bis 77°.

Eine Lösung von 3,07 g 2-Allylamino-5-chlor-benzophenon in 100 ml Äther wird mit 1,1 ml Bromacetylbromid behandelt. Die Ätherlösung wird hierauf mit 100 ml Wasser gewaschen und dieser Vorgang mit 0,5 ml und hierauf dreimal mit 0,3 ml Bromacetylbromid wiederholt. Die Ätherlösung wird schließlich mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man farblores 2-(2-Brom-N-allyl-acetamido)-5-chlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 81 bis 82° erhält. Umkristallisieren aus Hexan liefert flache Prismen vom Schmelzpunkt 85 bis 86°.

Beispiel 7

Eine Lösung von 5,0 g 2-(2-Brom-N-methyl-acetamido)-5-chlor-benzophenon in 22,5 ml Methanol wird mit 52,5 ml einer 15%igen (Gew./Vol.) methanolischen Ammoniaklösung versetzt. Diese Mischung wird 45 Minuten bei Raumtemperatur stengelassen, hierauf mit 75 ml Methanol verdünnt und abermals 2¼ Stunden stengelassen. Die Mischung wird hierauf mit etwa 200 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wird ammoniakfrei gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und 2 Stunden bei Raumtemperatur mit Aktivkohle stengelassen. Die Lösung wird hierauf im Vakuum zu einem Öl eingedampft und der Rückstand aus 25 ml Äther kristallisiert. Man erhält 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin in Form von farblosen

Plättchen vom Schmelzpunkt 125 bis 126°; Ausbeute: 46,5%.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Ein Teil des gemäß Beispiel 6 erhältlichen Natriumsalzes des 2-(p-Tolylsulfonamido)-5-chlor-benzophenons wird in heißer 0,2 n-Natronlauge gelöst. Die Lösung wird gekühlt, filtriert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Man läßt den Niederschlag sich verfestigen, filtriert ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Äthanol um, wobei man Nadeln von 2-(p-Tolylsulfonamido)-5-chlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 120 bis 121° erhält.

Eine Lösung von 15,5 g 2-(p-Tosylamido)-5-chlor-benzophenon in 200 ml Toluol wird durch Abdestillieren von 50 ml Toluol getrocknet. Die Lösung wird auf 65° abgekühlt und mit 11,5 ml einer Lösung von 10 g Natrium in 100 ml Methanol versetzt. Die klare gelbe Lösung scheidet sofort das cremefarbene Natriumsalz aus. Man destilliert mit Methanol ab und erhitzt die Mischung 1½ Stunden unter Rückfluß, um die vollständige Bildung des Natriumsalzes sicherzustellen. Sodann werden 10 ml Toluol abdestilliert, um das restliche Methanol zu entfernen. Die Reaktionsmischung wird sodann mit 4,6 ml Dimethylsulfat versetzt, gerührt und 1 Stunde und 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Dimethylsulfat wird durch 1½stündiges Erhitzen mit 100 ml 3 n-Natronlauge unter Rückfluß zerstört. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Benzol und Petroläther kristallisiert, wobei man 2-(N-Methyl-p-tolylsulfonamido)-5-chlor-benzophenon in Form von farblosen Nadeln mit dem Schmelzpunkt 150° erhält. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt das Produkt bei 151 bis 152°.

Zu 200 ml 70%iger Schwefelsäure, welche auf 105° erhitzt ist, setzt man 10 g 2-(N-Methyl-p-tolylsulfonamido)-5-chlor-benzophenon zu. Man setzt das Erhitzen fort und rührt die Mischung, bis eine klare Lösung erhalten wird, was etwa 8 Minuten erfordert; das Erhitzen wird bei 145° unterbrochen. Die klare Lösung wird über 1 l zerkleinertes Eis gegossen und mit Wasser verdünnt. Das gelbe Reaktionsprodukt wird abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man gelbe Prismen (F. 93 bis 94°) oder Nadeln (F. 95 bis 96°) von 2-Methylamino-5-chlor-benzophenon.

Eine Lösung von 24,5 g 2-Methylamino-5-chlor-benzophenon in 100 ml Äther wird mit 5,5 ml Bromacetylbromid vermischt. Man läßt die Mischung 5 Minuten stehen und wäscht hierauf mit 100 ml Wasser. Nach Abtrennen des Wassers wird dieser Vorgang mit 2,2 ml Bromacetylbromid und hierauf mit geringeren Mengen wiederholt, bis die gelbe Farbe des Amins praktisch verschwunden ist und weiterer Zusatz des Acylierungsmittels keine merkbare Veränderung verursacht. Insgesamt werden 0,18 Mol Bromacetylbromid verwendet. Die Ätherschicht wird getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man behandelt das erhaltene Öl mit Wasser, um das nicht umgesetzte Bromacetylbromid zu zerstören, und hierauf mit Hexan. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser und hierauf bis zur Farblosigkeit mit Hexan gewaschen. Man erhält ein Reaktionsprodukt vom Schmelzpunkt 95 bis 96°. Man kristallisiert aus einer Mischung von Äther und Petroläther, wobei

man farblose Prismen von 2-(2-Brom-N-methyl-acetamido)-5-chlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 95 bis 96° erhält.

Beispiel 8

Eine Lösung von 2,27 g 2-(2-Brom-N-benzyl-acetamido)-5-chlor-benzophenon in 120 ml Äther und 60 ml einer 13%igen (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol wird bei Raumtemperatur 18 Stunden stehengelassen. Die erhaltenen leichtgelbliche Lösung wird im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 25° eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Äther und 100 ml Wasser verteilt. Die Ätherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält farbloses 1-Benzyl-7-chlor-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 173 bis 174°; Ausbeute: 60,2%.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Mischung von 61,2 g des Natriumsalzes von 2-(p-Tolylsulfonamido)-5-chlor-benzophenon, 30 ml Benzylchlorid und 0,5 g Natriumjodid wird unter Rühren mit 250 ml Acetonitril unter Rückfluß erhitzt. Nach 4 Stunden hat sich das gelbe voluminöse Natriumsalz in einen weißen feinen Niederschlag von Natriumchlorid umgewandelt. Man erhitzt eine weitere Stunde unter Rückfluß, filtriert das Natriumchlorid ab und dampft die Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Äther gelöst und mit Wasser zur Entfernung von Mineralsalzen gewaschen. Die Ätherlösung wird getrocknet und teilweise eingedampft, wobei man große farblose Prismen von 2-(N-Benzyl-p-tolylsulfonamido)-5-chlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 116 bis 117° erhält. Umkristallisieren aus Hexan—Äther liefert ein Produkt vom Schmelzpunkt 116 bis 118°.

20 g der erhaltenen Verbindung werden bei 105° mit 600 ml 70%iger Schwefelsäure versetzt. Man erhöht die Temperatur innerhalb 10 Minuten auf 145°. Die Reaktionsmischung wird hierauf über 1,5 l zerkleinertes Eis gegossen und das ausgeschiedene gummiartige Produkt in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem gelben Öl eingedampft. Dieses wird aus Äthanol kristallisiert und liefert 2-Benzylamino-5-chlor-benzophenon. Umkristallisieren aus Äthanol liefert gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 86 bis 87°.

Eine Lösung von 3,22 g 2-Benzylamino-5-chlor-benzophenon in 100 ml Äther wird mit 0,54 ml Bromacetylbromid behandelt. Nach 2 bis 3minütigem Stehen wird die Ätherlösung mit 100 ml Wasser gewaschen. Dieser Vorgang wird zuerst mit 0,36 ml und hierauf dreimal mit je 0,18 ml Bromacetylbromid wiederholt. Die Ätherlösung wird hierauf gründlich mit Wasser gewaschen, worauf ein Teil des Reaktionsproduktes vom Schmelzpunkt 159 bis 160° auskristallisiert. Ein weiterer Anteil des Reaktionsproduktes vom Schmelzpunkt 152 bis 154° wird nach Einengen der Ätherlösung erhalten. Nach Umkristallisieren aus Chloroform—Hexan erhält man farblose Prismen von 2-(2-Brom-N-benzyl-acetamido)-5-chlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 159 bis 160°.

Beispiel 9

5,0 g 2-Bromacetamido-5-trifluormethyl-benzophenon werden in 150 ml wasserfreiem Äther gelöst. Man versetzt die Lösung im Verlaufe einer Stunde

unter Rühren mit 50 ml trockenem flüssigem Ammoniak. Die erhaltene Lösung wird 5 Stunden bei der Rückflußtemperatur des Ammoniaks gerührt, wobei ein Trockeneis-Aceton-Kühler verwendet wird. Dieser wird hierauf durch einen üblichen Wasserkühler ersetzt und das Ammoniak über Nacht abdestilliert. Die erhaltene Suspension wird nach 5tägigem Stehen bei Raumtemperatur mit 150 ml Methylenchlorid versetzt und dreimal mit je 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die erhaltene Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und bei Raumtemperatur im Vakuum zur Trockne gebracht. Man erhält 4,07 g rohes 2-(Aminoacetamido)-5-trifluormethyl-benzophenon. Kristallisieren aus 6 ml Benzol und 15 ml Hexan liefert das reine Produkt vom Schmelzpunkt 97 bis 99°.

Eine Lösung von 1,00 g 2-Aminoacetamido)-5-trifluormethyl-benzophenon in 10 ml Pyridin wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Kristallisieren des Rückstandes aus Benzol—Hexan erhält man 852 mg farblose Prismen von 5-Phenyl-7-trifluormethyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 205 bis 206°.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Bromacetamido-5-trifluormethyl-benzophenon kann wie folgt hergestellt werden: 80 g Natriumnitrit werden unter Rühren langsam zu 460 ml konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt. Nach Erhitzen auf 70° erhält man eine klare Lösung. Diese Lösung wird gekühlt und bei einer Temperatur zwischen 10 und 20° langsam mit 200 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-anilin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei 20° gerührt und hierauf in eine Mischung von 200 g Natriumchlorid und 1,6 kg Eis gegossen. Man filtriert das überschüssige Natriumchlorid ab und versetzt das Filtrat mit einer Lösung von 280 g Zinkchlorid in 300 ml Wasser, wobei sich ein Zinkchlorid-Doppelsalz der entsprechenden Diazoniumverbindung abscheidet. Nach dem Stehen über Nacht bei 0° filtriert man das Doppelsalz ab und wäscht mit einer kalten gesättigten Salzlösung.

Zu einer Lösung von 120 g Natriumcyanid und 72 g Cuprocyanid in 300 ml Wasser setzt man unter Rühren und Kühlen mit Eis 291 g des nassen Zinkchlorid-Doppelsalzes zu. Nach dem Zusatz von 24 g Natriumcarbonat wird die Reaktionsmischung zuerst 1 Stunde bei 20° und hierauf eine weitere halbe Stunde bei 70° gerührt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt und mit Äther extrahiert; nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibt rohes 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzonitril. Dieses wird durch Dampfdestillation und Kristallisieren des organischen Teiles des Destillates aus Hexan gereinigt. Die reine Verbindung schmilzt bei 39 bis 40°.

Zu einer Lösung von Phenylmagnesiumbromid, welche man aus 9,5 g Magnesium, 58,5 g Brombenzol und 500 ml wasserfreiem Äther herstellt, setzt man unter Rühren eine Lösung von 39 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzonitril in 200 ml Benzol zu. Man destilliert 400 ml des Lösungsmittels ab und erhitzt das Reaktionsgemisch 16 Stunden unter Rückfluß. Man zersetzt den Grignard-Komplex mit 40 g Ammoniumchlorid und 200 g Eis und extrahiert die Mischung mit Benzol. Aus der Benzollösung wird durch Zusatz von 40 ml konzentrierter Salzsäure das 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzophenoniminhydrochlorid ausgefällt.

Es wird abfiltriert, mit Benzol gewaschen und im Vakuum getrocknet; Schmelzpunkt 248 bis 251°.

Eine Mischung aus 60 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzophenoniminhydrochlorid, 300 ml Toluol und 300 ml 25%iger Schwefelsäure wird über Nacht unter Rühren zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Die Toluolschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Hexan, wobei man reines 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzophenon vom Schmelzpunkt 39 bis 40° erhält.

50 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzophenon, 500 ml konzentriertes wäßriges Ammoniak und 10 g Cuprochlorid werden in einem geschlossenen Gefäß 10 Stunden auf 140° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Hexan gelöst. Die erhaltene Lösung wird durch Chromatographie an der 10fachen Menge neutralen Aluminiumoxyds (Brockmannaktivität II) gereinigt. Durch Eluierung mit einer Hexan-Äther-Mischung (1:1) und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon, das, aus Hexan umkristallisiert, gelbliche Kristalle vom Schmelzpunkt 81 bis 82° bildet.

26,5 g 2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon werden in 250 ml wasserfreiem Äther und 7,5 ml Pyridin gelöst. Die erhaltene Lösung wird gerührt und auf 0° abgekühlt. Hierauf behandelt man im Verlaufe von 30 Minuten mit einer Lösung von 23,2 g Bromacetyl-bromid in 50 ml wasserfreiem Äther. Nach halbstündigem Rühren bei 0° wird die erhaltene Suspension 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 500 ml Methylenchlorid versetzt. Man wäscht dreimal je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit je 200 ml Wasser. Die erhaltene Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei Raumtemperatur zur Trockne gebracht. Man erhält ein Öl, das nach Kristallisieren aus 60 ml Benzol und 90 ml Hexan einen ersten Anteil von 2-Bromacetamido-5-trifluormethyl-benzophenon in Form von Nadeln vom Schmelzpunkt 102 bis 103° liefert. Aus der Mutterlauge können weitere Mengen des Reaktionsprodukts vom Schmelzpunkt 98 bis 100° erhalten werden. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol—Hexan schmilzt die Substanz bei 103 bis 104°.

Beispiel 10

Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 5,0 g 2-Amino-2-trifluormethyl-benzophenon in 25 ml wasserfreiem Äther setzt man unter Rühren 1,7 ml Bromacetyl-bromid zu. Es scheidet sich ein Niederschlag ab, und die gelbe Farbe der Lösung verblaßt allmählich. Die Suspension des entstandenen 2-Bromacetamido-2-trifluormethyl-benzophenons, das nicht isoliert wurde, wird 1/2 Stunde bei 0° und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf werden 25 ml flüssiges Ammoniak in das Reaktionsgefäß eindestilliert, indem man Ammoniakgas einleitet und einen wirkungsvollen Trockeneis-Aceton-Rückflußkühler verwendet. Die erhaltene Mischung wird 3 Stunden bei der Siedetemperatur des flüssigen Ammoniaks unter Rückfluß gerührt. Hierauf entfernt man den Rückflußkühler und läßt das Ammoniak über Nacht verdampfen. Die Reaktionsmischung wird mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt dreimal mit Wasser gewaschen. Man erhält rohes α -Amino-

2-(2'-trifluormethyl-benzoyl)-acetanilid vom Schmelzpunkt 139 bis 141°. Umkristallisieren aus einer Mischung von 15 ml Benzol und 15 ml Hexan liefert 4,935 g farblose rhombische Plättchen vom Schmelzpunkt 141 bis 142°.

3 g dieser Verbindung werden 15 Minuten unter Verwendung eines Ölbad in einer offenen Röhre auf 200 bis 205° erhitzt. Es wird Wasser abgeschieden. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches erhält man ein braunes glasartiges Material, das nach dem Kristallisieren aus einer Mischung von Methanol und Äther (1:1) rohes 5-(2-Trifluormethylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 182 bis 185° liefert. Die Mutterlauge wird zur Trockene eingedampft, in Benzol gelöst und an 60 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad III, d. h. Wassergehalt von 6%) chromatographiert. Durch Eluieren mit 300 ml Benzol wird etwas Ausgangsmaterial entfernt. Nachfolgende Eluierung mit 400 ml einer Benzol-Äther-Mischung (1:1) liefert 0,97 g rohes 5-(2'-Trifluormethylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin, das nach Kristallisieren aus Äther-Hexan beinahe farblose Prismen vom Schmelzpunkt 187 bis 188° liefert.

7,3 g 5-(2'-Trifluormethylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin werden bei 0° in 58,4 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Sodann versetzt man im Verlaufe von etwa 15 Minuten unter Rühren mit 3,22 g Kaliumnitrat. Man hält die Reaktionsmischung 30 Minuten bei 0° und läßt hierauf 1 Stunde bei 25° stehen. Schließlich wird 3 Stunden auf 50° erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht bei 25° wird die gelbe Lösung auf 250 g Eis gegossen und der erhaltene Niederschlag abfiltriert. Dieser wird gründlich mit verdünnter Ammoniumhydroxydlösung, verdünnter Essigsäure und Wasser gewaschen. Durch Kristallisieren aus Aceton—Benzol erhält man 7-Nitro-5-(2'-trifluormethylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 233 bis 235° (mikrokristallin, leichtgelblichgefärbt). Aus der Mutterlauge und dem Filtrat kann eine weitere Menge des Reaktionsproduktes erhalten werden; F. 231 bis 233°; Ausbeute: 56,6%. Durch Umkristallisieren aus Aceton—Methanol erhält man leichtgelbgefärbte hexagonale Prismen vom Schmelzpunkt 233 bis 234°.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Amino-2'-trifluormethyl-benzophenon kann wie folgt hergestellt werden: Es wird in üblicher Weise aus 50,0 g 1-Brom-2-trifluormethylbenzol, 5,55 g Magnesium und 110 ml wasserfreiem Äther eine Lösung von o-Trifluormethyl-phenylmagnesiumbromid hergestellt. Diese Lösung wird im Verlaufe von 3 Stunden unter Rühren bei 20° zu einer Lösung von 33 g 2-Methyl-4-oxo-3,1-benzoxazin in 300 ml Methylenchlorid zugesetzt. Die erhaltene dunkle, jedoch klare Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und hierauf über eine Mischung von 50 g Ammoniumchlorid und 600 g zerkleinertem Eis gegossen. Die Extraktion mit Äther liefert ein rohes Reaktionsprodukt, das durch 1stündiges Erhitzen mit einer Mischung von 240 ml Äthanol und 240 ml 3 n-Natronlauge unter Rückfluß direkt hydrolysiert wird. Nach Stehen über Nacht wird die Reaktionsmischung mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wird mit Wasser gewaschen und im Vakuum zu einem Öl eingedampft. Dieses wird in zwei Anteilen an der 20fachen Menge neutralen Aluminiumoxyds (Aktivitätsgrad III, d. h. 6% Wassergehalt) chromatographiert. Man eluiert

mit Petroläther (60 bis 70°) und einer Mischung von Petroläther (60 bis 70°) und Äther (9:1). Nach Kristallisieren aus einer Mischung von Äther und Hexan (1:1) erhält man 2-Amino-2-trifluormethylbenzophenon in Form von gelben Prismen vom Schmelzpunkt 94 bis 96°.

Beispiel 11

Eine Lösung von 11,64 g 2-Amino-2',5-bis-(trifluormethyl)-benzophenon in 56 ml wasserfreiem Äther und 2,84 ml Pyridin wird bei 0° mit 3,0 ml Bromacetyl-
bromid behandelt. Es scheidet sich sofort ein Niederschlag von 2-Bromacetamido-2',5-bis-(trifluormethyl)-benzophenon ab, das nicht isoliert wurde. Man läßt die Suspension zuerst 1 Stunde bei 0° und hierauf 3 Stunden bei 25° stehen. Unter Verwendung eines Trockeneis-Aceton-Rückflußkühlers werden 50 ml flüssiges Ammoniak in das Reaktionsgefäß eindestilliert. Nach 3stündigem Rühren bei der Rückflußtemperatur des flüssigen Ammoniaks wird der Trockeneis-Rückflußkühler durch einen üblichen Rückflußkühler ersetzt. Man läßt das Ammoniak über Nacht verdampfen und erhält nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ein öliges Reaktionsprodukt. Dies wird in einer Mischung von 50 ml Benzol und 50 ml Hexan gelöst und an 280 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad III) chromatographiert. Man eluiert zuerst dreimal mit je 300 ml Benzol—Hexan (1:1) das Ausgangsmaterial. Hierauf eluiert man mit reinem Benzol und nachfolgend mit Äther das 2-Aminoacetamido-2',5-bis-(trifluormethyl)-benzophenon. Kristallisieren aus Benzol—Hexan liefert ein Produkt vom Schmelzpunkt 102 bis 106°; Ausbeute: 52,5%. Durch Umkristallisieren aus Benzol—Hexan erhält man leichtgelbe kubische Prismen vom Schmelzpunkt 108 bis 109°.

3,33 g dieser Verbindung werden in einer offenen Röhre und unter Verwendung eines Ölbad 30 Minuten auf 210° erhitzt. (Die Temperatur im Reaktionsgefäß ist etwa 203 bis 205°.) Zu Beginn der Umsetzung tritt durch die Wasserabspaltung eine starke Bläschenbildung ein. Nach 30 Minuten kommt die Gasentwicklung beinahe vollständig zum Stillstand, und man erhält nach dem Abkühlen eine glasartige Substanz. Diese wird in warmem Benzol gelöst und an 100 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad III) chromatographiert. Man eluiert dreimal mit je 100 ml Benzol ein Öl, das verworfen wird. Durch Eluieren mit Benzol—Äther (1:1) und Abdampfen der Lösungsmittel erhält man ein öliges Produkt, das nach Zusatz von einigen Tropfen Benzol rasch kristallisiert. Es wird durch Auflösen in Äther, Ausschütteln der Ätherlösung mit 1 n-Salzsäure und Eindampfen der Ätherlösung gereinigt. Der Ätherrückstand wird sodann aus einer geringen Menge Äther kristallisiert, wobei man das 2',5-Bis-(trifluormethyl)-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin in zwei Fraktionen, die bei 224 bis 226° und 223 bis 225° schmelzen, erhält; Ausbeute: 43%. Durch Umkristallisieren aus Benzol—Hexan erhält man farblose Plättchen, die bei 226 bis 227° schmelzen.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Suspension von 100,0 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzonitril in einer Lösung von 200 g Natriumhydroxyd in 400 ml Wasser wird unter Rühren 1 Stunde zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension mit 2 l Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die

wäßrige alkalische Schicht wird mit Schwefelsäure bis zum Umschlag von Kongorot angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man einen Rückstand vom Schmelzpunkt 82 bis 83°. Dieser wird mit 300 ml Hexan 10 Minuten auf 60° erhitzt und die Lösung hierauf auf 0° abgekühlt. Durch Abnutschen erhält man 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzoesäure vom Schmelzpunkt 91 bis 94°. Umkristallisieren aus Hexan liefert eine analytische reine Verbindung in Form von farblosen Plättchen vom Schmelzpunkt 93 bis 94°.

Eine Mischung von 100,0 g 2-Chlor-5-trifluormethylbenzoesäure und 340 ml Thionylchlorid wird 4 Stunden unter Rühren zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdampfen des Thionylchlorids im Vakuum erhält man rohes 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzoesäurechlorid, das unter Verwendung einer 15-cm-Vigreux-Kolonne im Vakuum fraktioniert wird. Man erhält eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 59 bis 61°/1 mm.

Man stellt in üblicher Weise eine Lösung von o-Trifluormethylphenyl-magnesiumbromid aus 13,5 Magnesiumspänen, 255,0 ml wasserfreiem Äther und 122,5 g o-Brombenzotrifluorid her. Zu dieser Lösung wird im Verlaufe von 30 Minuten unter Rühren eine Lösung von 120,0 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzoesäurechlorid in 1 l Benzol bei 20° zugesetzt.

Nach weiterem 30minütigem Rühren bei 20° wird destilliert, bis die Destillationstemperatur 78° erreicht hat. Die Reaktionsmischung wird hierauf 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen und sodann über eine Mischung von 100 g Ammoniumchlorid und 500 g Eis gegossen. Nach 1stündigem Stehen extrahiert man mit Äther. Die Ätherschicht wird mit Wasser, 3 n-Natronlauge und abermals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der Ätherlösung über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man ein Öl, das in zwei Anteilen an insgesamt 2,4 kg Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad II) chromatographiert wird. Eluieren mit Hexan (insgesamt 25,4 l) und Äther—Hexan (9:1- und 4:1-Mischungen, insgesamt 6 l) liefert 2-Chlor-2',5-bis-(trifluormethyl)-benzophenon. Dieses wird aus 200 ml Hexan umkristallisiert; F. 48 bis 50°. Umkristallisieren aus Hexan liefert ein analytisch reines Produkt in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 49 bis 50°.

Eine Mischung von 50,0 g 2-Chlor-2',5-bis-(trifluormethyl)-benzophenon, 300 ml Dioxan, 300 ml konzentriertem Ammoniak (28 bis 30% NH₃) und 5 g Cuprochlorid wird 10 Stunden im Autoklav auf 140° erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Äther extrahiert und die Ätherlösung eingedampft, wobei man ein Öl erhält. Dieses wird in 80 ml Hexan gelöst und über Watte in einen 2-l-Erlenmeyerkolben filtriert, der durch ein Eisbad gekühlt ist. Man versetzt mit 200 ml 50gewichtsprozentiger Schwefelsäure und rührt 30 Minuten. Es scheidet sich das Sulfat des Amins als voluminöser Niederschlag ab. Dieser Niederschlag wird durch einen Sinterglastrichter angenutscht. Das Salz wird zur Herstellung des freien Amins in 200 ml Natronlauge eingetragen. Man extrahiert mit Äther und dampft die Ätherlösung ein, wobei man Öl erhält, das in 50 ml Hexan gelöst wird. Die Lösung wird durch 50 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad I) filtriert. Die Kolonne wird dreimal mit je 100 ml Hexan gewaschen. Die Hexanlösungen werden vereinigt, auf etwa 80 ml eingengt und über Nacht bei 0° stehen-

gelassen. Man erhält leichtgelbe Prismen von 2-Amino-2',5-bis-(trifluormethyl)-benzophenon vom Schmelzpunkt 75 bis 76°. Umkristallisieren aus Hexan liefert ein analytisch reines Produkt vom Schmelzpunkt 76 bis 78°.

Beispiel 12

2,8 g rohes 2-Bromacetamido-6-chlor-benzophenon werden in 125 ml einer 16%igen (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Reaktionsmischung wird hierauf im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Wasser und Benzol verteilt. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, wobei man einen Rückstand erhält, der in 25 ml Benzol—Hexan (1:1) gelöst wird. Diese Lösung wird an einer Kolonne von 15 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad I; neutral) chromatographiert. Man eluiert mit Benzol—Äthanol (95:5) und kristallisiert den Rückstand der Benzol—Äthanol-Lösung aus Benzol. Man erhält 50 mg 6-Chlor-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 234 bis 239°. Durch Umkristallisation aus Äthylacetat erhält man ein Produkt vom Schmelzpunkt 244 bis 245°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von 75 g 2-Acetamido-6-chlorbenzoesäure in 300 ml Essigsäureanhydrid wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird hierauf im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus einer Mischung von Benzol und Hexan kristallisiert. Man erhält 5-Chlor-2-methyl-4-oxo-3,1-benzoxazin vom Schmelzpunkt 142 bis 147°. Nach Umkristallisieren aus Benzol—Hexan schmilzt die Verbindung bei 143,5 bis 146°.

Ein Grignard-Reagens, welches man aus 23,6 g Brombenzol und 3,9 g Magnesium in 400 ml Äther herstellt, wird langsam zu einer eiskalten Suspension von 29,3 g 5-Chlor-2-methyl-4-oxo-3,1-benzoxazin in 450 ml Benzol und 150 ml Äther zugesetzt. Die braune Suspension wird allmählich gelbbraun. Nach vollständiger Zugabe des Grignard-Reagens wird die Reaktionsmischung 1 Stunde im Eisbad und hierauf 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0° in einem Eis-Salz-Gemisch wird der Magnesiumkomplex durch sorgfältige Zugabe von 250 ml 2 n-Salzsäure zersetzt. Ein weißer Niederschlag wird abfiltriert. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit Wasser, verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und hierauf über Natriumsulfat getrocknet. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und hydrolysiert das erhaltene ölige 2-Acetamido-6-chlor-benzophenon durch 3stündiges Erhitzen in 500 ml Äthanol und 250 ml 6 n-Salzsäure unter Rückfluß. Nach Einengen der Lösung im Vakuum zur Trockene wird der weiße kristalline Rückstand in Wasser aufgeschlämmt, die wäßrige Lösung mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Nach Verdampfen des Benzols erhält man einen orangegefärbten festen Stoff, der nach dem Kristallisieren aus Hexan bei 101 bis 102° schmilzt. Durch Umkristallisieren des 2-Amino-6-chlor-benzophenons ändert sich der Schmelzpunkt nicht.

Eine Lösung von 10,6 g 2-Amino-6-chlor-benzophenon in 400 ml Äther wird in einem Eisbad abgekühlt und mit 100 ml Wasser versetzt. Bei einer Temperatur von 0 bis 5° versetzt man langsam unter Rühren mit

9,25 g Bromacetyl bromid und hält die Reaktionsmischung durch gleichzeitigen Zusatz von 1 n-Natronlauge leicht alkalisch. Nach Beendigung der Umsetzung rührt man weitere 15 Minuten. Die Reaktionsmischung wird mit 250 ml Benzol verdünnt und die organische Schicht abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die organische Lösung im Vakuum eingedampft, wobei man einen viskosen, orangegefärbten Rückstand erhält. Durch Kristallisation aus einer Mischung von Äthylacetat und Hexan erhält man 2-Bromacetamido-6-chlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 97 bis 98°. Weiteres Umkristallisieren ändert den Schmelzpunkt nicht.

Beispiel 13

Eine Lösung von 2,0 g 2-Bromacetamido-3-chlor-benzophenon in 75 ml einer 20%igen (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol wird 16 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum zur Trockene wird der Rückstand in Benzol und Wasser verteilt. Man filtriert unlösliches Material ab, wäscht die Benzolschicht mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und verdampft im Vakuum zur Trockene. Der Rückstand wird zweimal aus Benzol—Hexan umkristallisiert, wobei man 9-Chlor-5-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 174 bis 175,5° erhält; Ausbeute: 20%.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Zu einer Lösung von 2,0 g 2-Amino-3-chlor-benzophenon in 100 ml Benzol setzt man 2,6 g Bromacetyl bromid zu und erhitzt die Reaktionsmischung 2 Stunden unter Rückfluß. Die ursprünglich gelbe Lösung entfärbt sich, und es wird Bromwasserstoffsäure entwickelt. Nach dem Abkühlen wird die Benzollösung mit kalter verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, hierauf getrocknet und sodann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Benzol—Hexan kristallisiert; man erhält 2-Bromacetamido-3-chlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 129 bis 130°. Durch Umkristallisieren ändert sich der Schmelzpunkt nicht.

Beispiel 14

4,2 g 2-Bromacetamido-2',5-dichlor-benzophenon werden in 75 ml Tetrahydrofuran in einem Dreihalskolben gelöst, der mit einem Rührer, einem Gaszuführungsrohr und einem Trockeneis-Rückflußkühler ausgerüstet ist. Man setzt flüssiges Ammoniak zu und hält die Reaktionsmischung mehrere Stunden unter Rückfluß. Man rührt die Lösung über Nacht und läßt den Ammoniaküberschuß verdampfen. Man entfernt das Tetrahydrofuran und den Ammoniak im Vakuum und behandelt den Rückstand mit Wasser, wobei das 2-Aminoacetamido-2',5-dichlor-benzophenon kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmilzt die Verbindung bei 122 bis 124°; Ausbeute: 85%.

1,2 g 2-Aminoacetamido-2',5-dichlor-benzophenon werden in 50 ml Pyridin 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdampfen des Pyridins im Vakuum wird der Rückstand mit Äther und Wasser behandelt. Nach Waschen und Einengen des Ätherextrakts und Umkristallisieren des Rückstands aus Methanol erhält man 7-Chlor-5-(2'-chlorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 199 bis 201°; Ausbeute: 75%.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Bromacetamido-2',5-dichlor-benzophenon kann wie folgt hergestellt werden: 600 g o-Chlorbenzoylchlorid werden in einem 5-l-Dreihalskolben, der mit Thermometer, mechanischem Rührer und Rückflußkühler ausgerüstet ist, erhitzt. Man setzt unter Rühren 175 g p-Chloranilin zu. Die Mischung wird hierauf auf 180° erhitzt und mit 230 g Zinkchlorid versetzt. Hierauf steigert man die Temperatur allmählich auf 220 bis 230° und hält sie dort, bis die Entwicklung von Chlorwasserstoff abgeklungen ist, was ungefähr 1 bis 2 Stunden dauert. Nach dem Kühlen auf 120° versetzt man vorsichtig mit Wasser und erhitzt die Mischung unter Rückfluß. Die heiße Wasserschicht wird dekantiert und dieser Vorgang zwei- bis dreimal wiederholt. Die wasserunlösliche braune Masse wird dann mit einer Mischung von 350 ml Wasser, 500 ml Essigsäure und 650 ml konzentrierter Schwefelsäure 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Kühlen wird die homogene dunkle Lösung in Eiswasser gegossen, die Mischung mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit 2 n-Natronlauge neutralisiert. Nach dem Konzentrieren der Ätherlösung und Zusatz einer geringen Menge Petroläther erhält man gelbe Kristalle von 2-Amino-2',5-dichlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 85 bis 88°. Durch Umkristallisieren aus Äther—Petroläther erhält man die reine Verbindung vom Schmelzpunkt 88 bis 89°.

100 g 2-Amino-2',5-dichlor-benzophenon werden mit 100 g Bromacetyl bromid in 500 ml Benzol behandelt. Nach einigen Stunden wird die Reaktionsmischung mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die aus der Benzollösung abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und ein weiterer Anteil des Reaktionsproduktes nach Einengen der Mutterlauge gewonnen. Man erhält 2-Bromacetamido-2',5-dichlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 130 bis 136°. Umkristallisieren aus Benzol liefert die reine Verbindung vom Schmelzpunkt 136°.

Beispiel 15

Eine Lösung von 5,6 g 2-Bromacetamido-4-methoxy-benzophenon in 250 ml einer 20%igen (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur gehalten. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Benzol und Wasser verteilt. Die Benzolschicht wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Benzol—Hexan kristallisiert, wobei man ein Reaktionsprodukt vom Schmelzpunkt 173 bis 175° erhält. Kristallisation aus Aceton—Hexan liefert reines 8-Methoxy-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 190 bis 191,5°; Ausbeute: 47%.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von 16,5 g Acetyl-m-anisidin und 17,5 g Benzoylchlorid in 95 ml Schwefelkohlenstoff wird in einem Eisbad auf 7° abgekühlt und langsam portionsweise mit 19 g wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt. Nach Zusatz von etwa der Hälfte des Aluminiumchlorids beginnt die Abscheidung eines viskosen grünen Aluminiumchloridkomplexes. Die Reaktionsmischung wird hierauf auf 35° erwärmt und der Rest des Aluminiumchlorids zugesetzt. Sodann verhindert ein dunkelgrüngefärbter Niederschlag weiteres Rühren. Der Schwefelkohlenstoff wird von dem viskosen Material abdekantiert und verworfen.

Der Rückstand wird mit Eis und verdünnter Salzsäure zersetzt. Die ölige Schicht, die sich abscheidet, wird mit Benzol extrahiert und die Benzolschicht mit verdünnter Salzsäure, Wasser und hierauf zweimal mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Benzol im Vakuum verdampft, wobei man einen viskosen Rückstand erhält. Beim Umkristallisieren aus Benzol—Hexan scheidet sich 4-Acetamido-2-methoxy-benzophenon ab, das verworfen wird.

Die Benzol-Hexan-Mutterlauge wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert, wobei man 2-Acetamido-4-methoxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 116 bis 117° erhält. (Diese Verbindung ist in der Literatur erwähnt, wurde jedoch nicht isoliert.) Durch Umkristallisation aus verdünntem Äthanol erhält man ein Produkt vom Schmelzpunkt 118 bis 119,5°.

6,5 g 2-Acetamido-4-methoxy-benzophenon werden durch 3stündiges Erhitzen mit 200 ml Äthanol und 100 ml 6 n-Salzsäure unter Rückfluß hydrolysiert. Die Mischung wird hierauf im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 50 ml Wasser und 200 ml Äther suspendiert. Man stellt mit Natronlauge leicht alkalisch, kühlt auf 8 bis 10° ab und versetzt mit 2,3 ml Bromacetyl bromid, wobei man durch Zusatz von 1 n-Natronlauge eine leicht alkalische Reaktion aufrechterhält. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Benzol verdünnt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand aus Benzol—Hexan kristallisiert, wobei man 2-Bromacetamido-4-methoxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 106 bis 107,5° erhält. Weitere Umkristallisation ändert den Schmelzpunkt nicht.

Beispiel 16

Eine Suspension von 3,7 g 5-Brom-2-bromacetamido-4-methoxy-benzophenon in 200 ml einer 20%igen (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das unlösliche Material wird abfiltriert. Mehrere Umkristallisationen aus Benzol oder Methylenchlorid—Hexan liefern 5-Brom-2-aminoacetamido-4-methoxy-benzophenon, das bei 161 bis 163° schmilzt, sich bei 165 bis 168° wieder verfestigt und neuerlich bei 248 bis 251° schmilzt; Ausbeute: 250 mg.

Das methanolische Ammoniakfiltrat wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus verdünntem Äthanol umkristallisiert, wobei man 7-Brom-8-methoxy-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 248 bis 252° erhält; Ausbeute: 42%. Durch Umkristallisation aus Benzol—Hexan erhält man die reine Verbindung vom Schmelzpunkt 160,5 bis 261,5°.

75 mg 5-Brom-2-aminoacetamido-4-methoxy-benzophenon werden in einem Ölbad mehrere Minuten auf 200° erhitzt. Das Material schmilzt bei etwa 160° und verfestigt sich wieder bei 180°. Umkristallisieren aus einer Mischung von Benzol und Hexan liefert 45 mg 7-Brom-8-methoxy-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 249,5 bis 251,5°.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 5-Brom-2-bromacetamido-4-methoxy-benzophenon kann wie folgt erhalten werden: Eine Lösung von 5,2 g 3-Acetamido-4-methoxy-benzophenon in 100 ml Essigsäure wird auf 50 bis 550° erwärmt und langsam mit 3,1 g Brom in 25 ml Essigsäure versetzt. Das Brom entfärbt

sich rasch. Die Reaktionsmischung wird nach vollständigem Zusatz des Broms 1 Stunde bei 50 bis 55° gehalten. Hierauf wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der kristalline Rückstand aus verdünntem Äthanol umkristallisiert. Man erhält 2-Acetamido-5-brom-4-methoxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 144 bis 146°. Umkristallisieren ändert den Schmelzpunkt nicht.

5,5 g 2-Acetamido-5-brom-4-methoxy-benzophenon wird durch 3stündiges Erhitzen in 250 ml Äthanol und 250 ml 6 n-Salzsäure unter Rückfluß hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt, die Suspension mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch Kristallisieren aus Benzol—Hexan erhält man 2-Amino-5-brom-4-methoxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 150 bis 151,5°. Umkristallisieren ändert den Schmelzpunkt nicht.

Zu einer Lösung von 3,8 g 2-Amino-5-brom-4-methoxy-benzophenon in 150 ml Äther setzt man unter Rühren 40 ml 1 n-Natronlauge und 3,5 g Bromacetyl bromid zu. Beim Vermischen verblaßt die Gelbfärbung des Äthers fast sofort. Nach 45 Minuten wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird aus Benzol—Hexan kristallisiert, wobei man 2-Bromacetamido-5-brom-4-methoxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 143 bis 144,5° erhält. Durch Umkristallisieren erhält man ein Produkt vom Schmelzpunkt 144 bis 145°.

Beispiel 17

Eine Lösung von 2,4 g 2-Bromacetamido-5-chlor-2'-methoxy-benzophenon in 100 ml einer 20%igen (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol wird 17 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Man destilliert das Methanol und den Ammoniak im Vakuum ab und löst den Rückstand in Benzol und Wasser. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Benzol und Hexan kristallisiert, wobei man 7-Chlor-5-(2-methoxy-phenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin erhält, das bei 188 bis 190° teilweise schmilzt, sich wieder verfestigt und neuerlich bei 204° schmilzt; Ausbeute: 45%. Durch Trocknen bei 100° werden Spuren des Lösungsmittels entfernt, wobei man ein Produkt mit dem Schmelzpunkt 205,5 bis 206,5° erhält.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Aus 10,3 g o-Bromanisol und 1,3 g Magnesium in 100 ml Äther stellt man ein Grignard-Reagens her, das langsam zu einer eiskalten Lösung von 9,8 g 6-Chlor-2-methyl-4-oxo-3,1-benzoxazin in 150 ml Benzol und 50 ml Äther zugesetzt wird. Es bildet sich ein gelber Niederschlag. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde in einem Eisbad und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Sie wird hierauf in einem Eis-Salz-Bad-Gemisch abgekühlt und durch sorgfältigen Zusatz von 100 ml kalter 2 n-Salzsäure zersetzt. Die organische Schicht wird mit Wasser verdünnt, mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und hierauf über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Benzol—Hexan kristallisiert. Die Mutter-

lauge wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Hexan kristallisiert, wobei man 2-Acetamido-5-chlor-2'-methoxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 120 bis 125° erhält. Durch Umkristallisieren aus Hexan erhält man ein reines Produkt vom Schmelzpunkt 124 bis 126°.

Eine Lösung von 3,9 g 2-Acetamido-5-chlor-2'-methoxy-benzophenon in 100 ml Äthanol und 50 ml 6 n-Salzsäure wird 2½ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und verrührt den Rückstand mit verdünnter Natronlauge und Benzol. Die Benzolschicht wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man rohes 2-Amino-5-chlor-2'-methoxy-benzophenon als gelbes Öl erhält. Das Amin wird hierauf in 150 ml Äther gelöst, in einem Eisbad abgekühlt und mit 20 ml Wasser versetzt. Hierauf fügt man langsam 3,1 g Bromacetyl bromid und gleichzeitig 1 n-Natronlauge derart zu, daß die Reaktionsmischung leicht alkalisch bleibt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man ein gelbes Öl, welches beim Stehen kristallisiert. Umkristallisieren aus Acetonitril liefert 2-Bromacetamido-5-chlor-2'-methoxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 129 bis 130,5°. Weiteres Umkristallisieren ändert den Schmelzpunkt nicht.

Beispiel 18

8 g rohes 2-Bromacetamido-5-chlor-2'-hydroxy-benzophenon werden in 250 ml einer 20%igen (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Innerhalb einer Stunde beginnt 7-Chlor-5-(2'-hydroxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin auszukristallisieren. Es wird abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert; F. 286 bis 288°; Ausbeute: 36%.

Der benötigte Ausgangsstoff wird folgendermaßen hergestellt: 11,2 g 2-Acetamido-5-chlor-2'-methoxy-benzophenon werden 8 Stunden mit 200 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß erhitzt. Man verdampft im Vakuum zur Trockene, behandelt den dunklen Rückstand mit verdünntem Ammoniak und extrahiert mit Benzol. Die Benzolschicht wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Man erhält rohes 2-Amino-5-chlor-2'-hydroxy-benzophenon, das in 250 ml Äther gelöst wird. Man kühlt in einem Eisbad auf 5° ab und setzt langsam 12,3 g Bromacetyl bromid und gleichzeitig 1 n-Natronlauge derart zu, daß die Reaktionsmischung leicht alkalisch ist. Wenn die Reaktion vollständig ist, wird die Reaktionsmischung mit Essigsäure neutralisiert. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man erhält rohes 2-Bromacetamido-5-chlor-2'-hydroxy-benzophenon durch Verdampfen des Lösungsmittels.

Beispiel 19

9,5 g 2-Bromacetamido-5-chlor-3'-methoxy-benzophenon werden in 250 ml einer 20%igen (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst und 17 Stunden bei Raumtemperatur gelassen. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und schüttelt den Rückstand mit Benzol und Wasser. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel hierauf abdestilliert. Der Rückstand wird aus Aceton—Hexan kristallisiert, wobei man

7-Chlor-5-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 219 bis 221° erhält; Ausbeute: 54%. Umkristallisieren ändert den Schmelzpunkt nicht.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Man stellt durch Reaktion von 30,8 g m-Bromanisol und 3,9 g Magnesium in 400 ml Äther ein Grignard-Reagens her, das man langsam zu einer eiskalten Suspension von 29,3 g 6-Chlor-2-methyl-4-oxo-3,1-benzoxazin in 450 ml Benzol und 150 ml Äther zusetzt. Nach vollständigem Zusatz des Grignard-Reagens wird die Reaktionsmischung 1 Stunde im Eisbad und hierauf 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt in einem Salz-Eis-Bad ab und zersetzt durch Zusatz von 250 ml 2 n-Salzsäure. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und hierauf über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man rohes 2-Acetamido-5-chlor-3'-methoxy-benzophenon als dunkles gelbes Öl.

Eine Lösung von 15 g dieser Verbindung in 300 ml Äthanol und 150 ml 6 n-Salzsäure wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt und hierauf im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der feste Rückstand wird in 75 ml Wasser und 400 ml Äther suspendiert und die Suspension hierauf durch Zusatz von 40%iger Natronlauge leicht alkalisch gestellt. Man kühlt hierauf die Mischung in einem Eisbad und setzt langsam 10 g Bromacetyl bromid und gleichzeitig 1 n-Natronlauge derart zu, daß die Reaktionsmischung leicht alkalisch ist. Die organische Schicht wird hierauf abgetrennt, mit Benzol verdünnt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und kristallisiert den Rückstand aus Hexan, wobei man 2-Bromacetamido-5-chlor-3'-methoxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 93 bis 96° erhält. Durch Umkristallisation aus Hexan erhält man eine Verbindung vom Schmelzpunkt 97 bis 98,5°.

Beispiel 20

Eine Suspension von 3,9 g 2-Bromacetamido-5-chlor-4'-methoxy-benzophenon in 125 ml einer 20%igen (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert eine kleine Menge unlöslichen Materials ab und verdampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene. Der Rückstand wird mit Wasser und Benzol geschüttelt, die erhaltene organische Schicht über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Aceton—Hexan kristallisiert, wobei man 7-Chlor-5-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 212 bis 214° erhält. Aus der Mutterlauge kann weiteres Reaktionsprodukt gewonnen werden; Gesamtausbeute: 52%. Durch eine weitere Umkristallisation wird der Schmelzpunkt nicht geändert.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von 4,7 g 2-Acetamido-5-chlor-4'-methoxy-benzophenon in 100 ml Äthanol und 50 ml 6 n-Salzsäure wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird hierauf im Vakuum abdestilliert. Das gebildete 2-Amino-5-chlor-4'-methoxy-benzophenon (eine bekannte Verbindung) wird nicht isoliert, sondern mit 200 ml Äther und 50 ml Wasser verrührt und die Mischung mit 40%iger Natronlauge leicht alkalisch gestellt. Die Mischung

wird hierauf in einem Eisbad gekühlt und langsam mit 3,14 g Bromacetyl bromid und gleichzeitig mit 1 n-Natronlauge derart versetzt, daß die Reaktionsmischung leicht alkalisch bleibt. Die organische Schicht wird mit Benzol verdünnt, abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und kristallisiert den Rückstand aus Benzol—Hexan, wobei man 2-Bromacetamido-5-chlor-4'-methoxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 116 bis 118° erhält. Umkristallisieren ändert den Schmelzpunkt nicht.

Beispiel 21

Eine Lösung von 1 g 2-Bromacetamido-3-nitrobenzophenon in 40 ml Nitromethan wird in einem Eisbad gekühlt und in 20 Minuten mit Ammoniak gesättigt. Nach 3stündigem Stehen wird die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit einer Mischung von Äther und Methylenchlorid extrahiert. Die Lösung wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Benzol—Hexan kristallisiert, wobei man 9-Nitro-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 135 bis 137° erhält; Ausbeute: 35%. Umkristallisieren aus Äthanol liefert schwachgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 144 bis 145°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von 1,95 g 2-Amino-3-nitrobenzophenon in 60 ml Nitromethan wird mit 2,15 ml Bromacetyl bromid behandelt. Man läßt 15 Minuten stehen, wobei sich die Farbe der Reaktionslösung merklich aufhellt. Hierauf bläst man 1½ Stunden trockene Luft durch die Reaktionsmischung, um den Bromwasserstoff zu entfernen. Die Lösung wird hierauf eingeeengt, mit Äther verdünnt und bis zur Neutralität der Waschflüssigkeit mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert, wobei man leichtgelbgefärbte Prismen von 2-Bromacetamido-3-nitrobenzophenon vom Schmelzpunkt 120,5 bis 121,5° erhält.

Beispiel 22

A. Eine Lösung von 85 g 2-Bromacetamido-5-chlor-2'-fluor-benzophenon in 21 Methanol wird zu 1,3 l einer 15%igen (Gew./Vol.) Lösung von Ammoniak in Methanol zugesetzt. Man läßt die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 18 Stunden stehen, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und löst den Rückstand im Methylenchlorid. Die Methylenchloridlösung wird gründlich mit Wasser extrahiert, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedampft, das nach Zusatz einer kleinen Menge Aceton kristallisiert. Das erhaltene 7-Chlor-5-(2'-fluorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin wird aus Aceton—Hexan umkristallisiert, wobei man weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 205 bis 206° erhält; Ausbeute: 72%.

B. Eine Lösung von 34,3 g 2-Bromacetamido-5-chlor-2'-fluor-benzophenon in 250 ml Tetrauran wird in 300 ml flüssiges Ammoniak gegossen. Man läßt die Mischung über Nacht stehen und gießt hierauf in 2 l Wasser. Das Reaktionsprodukt wird mit Methylenchlorid extrahiert und, wie vorstehend unter A beschrieben, gereinigt. Man erhält 7-Chlor-5-(2'-fluorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 205 bis 206°; Ausbeute: 79,6%.

C. 35 g 2-Bromacetamido-5-chlor-2'-fluor-benzophenon werden in 800 ml flüssigem Ammoniak suspendiert und das Ammoniak im Verlaufe von 15 Stunden verdampfen gelassen. Die erhaltene Mischung wird gründlich mit Wasser in einer Reibschale zerrieben, um das Ammoniumbromid zu entfernen. Das Reaktionsprodukt wird aus Benzol—Hexan umkristallisiert, wobei man weiße Nadeln von 2-Aminoacetamido-5-chlor-2'-fluor-benzophenon erhält; F. 115 bis 115,5°; Ausbeute: 78%.

1. 7-Chlor-5-(2'-fluorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin erhält man aus dem entsprechenden Benzophenon in bis zu 90%iger Ausbeute durch 17stündiges Erhitzen der Verbindung unter Rückfluß in einem der folgenden Lösungsmittel: a) Pyridin, b) Toluol, c) p-Cymol. Das Reaktionsprodukt wird durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisieren des Rückstandes aus Aceton—Hexan erhalten; Schmelzpunkt 205 bis 206°.

2. Durch Suspendieren des Aminoacetamidobenzophenons in methanolischer Ammoniaklösung und Rühren über Nacht erhält man ebenfalls 7-Chlor-5-(2'-fluorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 205 bis 206°.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Bromacetamido-5-chlor-2'-fluor-benzophenon kann wie folgt hergestellt werden: Eine Mischung von 176 g o-Fluorbenzoylchlorid und 64 g p-Chloranilin wird unter Rühren auf 180° erhitzt. Bei dieser Temperatur versetzt man mit 87 g Zinkchlorid und steigert die Temperatur auf 200 bis 205° und hält die Mischung 40 Minuten auf dieser Temperatur. Die goldiggefärbte Schmelze wird durch sorgfältigen Zusatz von 500 ml 3 n-Salzsäure abgeschreckt und die erhaltene Mischung 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die saure Lösung wird dekantiert und der Vorgang dreimal wiederholt, um die gesamte o-Fluorbenzoesäure zu entfernen. Der graue granulatförmige Rückstand wird in 300 ml 75%iger (Vol./Vol.) Schwefelsäure gelöst und 40 Minuten zur vollständigen Hydrolyse unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird über 1 kg Eis gegossen und mit Wasser auf 2 l verdünnt. Die wäßrige Mischung wird viermal mit je 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden zweimal mit je 500 ml 3 n-Salzsäure zur Entfernung von Spuren von p-Chloranilin, sodann dreimal mit je 500 ml 5 n-Natronlauge zur Entfernung von o-Fluorbenzoesäure und schließlich zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Methylenchloridextrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei man rohes 2-Amino-5-chlor-2'-fluor-benzophenon erhält, das nach Umkristallisieren aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 94 bis 95° liefert.

Eine Lösung von 36 ml Bromacetyl bromid in 75 ml Äther wird zu einer ätherischen Lösung von 68 g 2-Amino-5-chlor-2'-fluor-benzophenon zugesetzt und die Mischung geschüttelt. Die erhaltene Mischung wird auf ein geringes Volumen eingeeengt, der weiße Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 2-Bromacetamido-5-chlor-2'-fluor-benzophenon in Form von weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 132,5 bis 133°.

Beispiel 23

60 g 2-Bromacetamido-5-brom-2'-fluor-benzophenon werden in 1 l flüssigem Ammoniak suspendiert und wie vorstehend für die Herstellung von 2-Aminoacet-

amido-5-chlor-2'-fluor-benzophenon behandelt, wobei man weiße Nadeln von 2-Aminoacetamido-5-brom-2'-fluor-benzophenon vom Schmelzpunkt 110 bis 111° erhält; Ausbeute: 87%.

50 g dieser Verbindung werden im Ölbad bei einer Temperatur von 180° geschmolzen. Die Schmelze wird bis zur Beendigung der Wasserentwicklung bei dieser Temperatur gehalten. Umkristallisieren der Reaktionsmischung aus Aceton liefert weiße Prismen von 7-Brom-5-(2'-fluorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 186 bis 187°; Ausbeute: 84%.

Die als Ausgangsmaterial verwendete Bromacetamidoverbindung kann wie folgt hergestellt werden: Zu einer Mischung von 580 g o-Fluorbenzoylchlorid und 265 g p-Bromanilin setzt man unter Rühren bei 180° 262 g Zinkchlorid zu. Man erhitzt weiter auf 195 bis 205° und hält diese Temperatur 2 Stunden. Die Reaktionsmischung wird hierauf durch sorgfältigen Zusatz von 500 ml 3 n-Salzsäure abgeschreckt und die erhaltene Mischung 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die saure Lösung wird dekantiert und dieser Vorgang dreimal zur Entfernung der gesamten o-Fluorbenzoesäure wiederholt. Der Rückstand wird 20 Stunden mit 1 l 60%iger (Vol./Vol.) Schwefelsäure hydrolysiert. Die saure Mischung wird viermal mit je 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden zweimal mit je 500 ml 3 n-Salzsäure zur Entfernung von Spuren von p-Bromanilin, sodann dreimal mit je 500 ml 5 n-Natronlauge zur Entfernung von o-Fluorbenzoesäure und schließlich zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Methylenchloridextrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt, wobei man rohes 2-Amino-5-brom-2'-fluor-benzophenon erhält. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 101 bis 102°.

Eine ätherische Lösung von 70 g 2-Amino-5-brom-2'-fluor-benzophenon wird mit einer Lösung von 21,5 ml Bromacetyl bromid in 50 ml Äther versetzt. Das gebildete unlösliche Hydrobromid wird durch Schütteln der Mischung mit Wasser zersetzt. Das Wasser wird abgetrennt und die Lösung eingedampft. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat zweimal mit weiteren Mengen einer Ätherlösung von Bromacetyl bromid behandelt. Die vereinigten Niederschläge werden mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält weiße Nadeln von 2-Bromacetamido-5-brom-2'-fluor-benzophenon vom Schmelzpunkt 139 bis 140°.

In analoger Weise, wie vorstehend beschrieben, können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

7-Methyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose Prismen; F. 209 bis 210°.

7,9-Dimethyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; F. 210 bis 211°.

7,9-Dichlor-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; F. 207 bis 208°.

7-Chlor-5-(4'-chlorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; F. 247 bis 248°.

7-Brom-5-(p-tolyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; F. 239 bis 240°.

7,8-Dimethyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose Prismen; F. 255 bis 256°.

7-Brom-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose Prismen; F. 220 bis 221°.

7-Methylmercapto-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; gelbe Nadeln; F. 216 bis 218°.

7-Äthylmercapto-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin-hydrochlorid; gelbe Nadeln; F. 273°.

7-Butylmercapto-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin-hydrochlorid; gelbe Nadeln; F. 247 bis 249°.

7-Hydroxyäthylmercapto-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin-hydrochlorid; gelbe Prismen; F. 252 bis 253° (Zersetzung).

7-Methylsulfonyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; gelbe Nadeln; F. 256 bis 258°.

7-Chlor-9-methylmercapto-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; gelbe Nadeln; F. 189 bis 191°.

1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; Nadeln vom Schmelzpunkt 156 bis 157°.

5-(p-Chlorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; weiße Plättchen; F. 262 bis 263°.

7-Methylsulfinyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; gelbe Nadeln; F. 254° (Zersetzung).

8-Chlor-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; graue hexagonale Prismen; F. 214 bis 215°.

8-Trifluormethyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose Nadeln; F. 184 bis 186°.

5-(4'-Trifluormethylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose Nadeln; F. 219 bis 220°.

5-(3'-Trifluormethylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose flache Nadeln; F. 204 bis 205°.

1-Methyl-7-chlor-5-(2'-chlorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; F. 135 bis 138°.

7-Chlor-5-(o-tolyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; F. 180 bis 181°.

1-Methyl-7-chlor-5-(o-tolyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; F. 137 bis 139°.

1-Methyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; weiße Prismen; F. 153,5 bis 155,5°.

7,8-Dimethyl-5-(2'-chlorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose Prismen; F. 259 bis 260°.

7-Chlor-1-hydroxymethyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose Prismen; F. 201 bis 202°.

7-Chlor-1-äthyl-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose Prismen; F. 127 bis 128°.

7-Methoxy-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; F. 217 bis 218°.

7-Hydroxy-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; F. 282 bis 284°.

7-Chlor-5-(2-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; F. 161 bis 162°.

7-Chlor-3,5-diphenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose Prismen; F. 269 bis 270°.

7-Chlor-5-(3'-fluorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; weiße Prismen; F. 200 bis 201°.

7-Chlor-1-methyl-5-(2'-fluorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann.

7-Brom-1-methyl-5-(2'-fluorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin; farblose Nadeln; F. 132 bis 132,5°.

Beispiel 24

A. 12 g (0,05 Mol) 5-Phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin (nach der im Beispiel 6 erläuterten Arbeitsweise erhalten; farblose rhombische Prismen vom Schmelzpunkt 182 bis 183°) werden in 10 ml konzentrierter Schwefelsäure durch halbstündiges Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird tropfenweise mit einer gekühlten Mischung von 3,5 ml konzentrierter Schwefelsäure und 3,5 ml rauchender Salpetersäure (90%; $d = 1,50$) versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt langsam auf 40° an. Man rührt hierauf 2 Stunden bei 30° und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man gießt die Reaktionsmischung unter Rühren auf 1 kg zerkleinertes Eis und rührt 2 Stunden. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit etwa 1,5 l Eiswasser gewaschen und über Nacht getrocknet.

Das rohe Reaktionsprodukt wird gemahlen und in 200 ml Wasser suspendiert, welches 50 ml einer 20%igen Natriumacetatlösung und einige Tropfen Antischaummittel enthält. Nach halbstündigem Rühren ist die Reaktionsmischung gegen Kongorotpapier nicht mehr sauer. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und trocken gesaugt; Ausbeute: 7 g. Das erhaltene 7,9-Dinitro-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin wird zweimal aus 40%igem Äthanol umkristallisiert, wobei man gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 240° erhält.

B. 48 g (0,2 Mol) 5-Phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin werden in 250 ml konzentrierter Schwefelsäure durch halbstündiges Rühren bei 15° gelöst. Die Lösung wird hierauf auf 0° abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit einer Mischung von 9,1 ml rauchender Salpetersäure (90%; $d = 1,50$) und 11,8 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen -5 und 0° hält. Nach vollständigem Zusatz der Salpetersäure-Schwefelsäure-Mischung rührt man 1 Stunde und läßt das Reaktionsgemisch hierauf über Nacht im Kühlschrank stehen.

Die Mischung wird hierauf unter Rühren und 55 Kühlen auf 0° zu 2 kg zerkleinertem Eis zugetropft. Nach 1stündigem Rühren in der Kälte versetzt man bei 0° tropfenweise mit 640 ml konzentriertem Ammoniak, wobei ein pH-Wert von 8 erreicht wird. Man setzt das Rühren 1/2 Stunde fort, filtriert das rohe Reaktionsprodukt ab, wäscht mit einer geringen Menge Eiswasser und saugt über Nacht trocken. Das rohe Reaktionsprodukt wird in einer Mischung von 100 ml Methylenchlorid und 1700 ml Alkohol suspendiert. Man setzt 50 g Aktivkohle zu und erhitzt die Mischung 2 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 15 g Diatomeenerde als Filtrationshilfe und erhitzt zusätzlich 1 1/2 Stunden unter Rückfluß. Die Mischung

This Page Blank (uspto)

wird heiß filtriert und das klare, leichtgelbliche Filtrat unter Rühren im Vakuum auf dem Dampfbad auf etwa 600 ml eingengt. Dieses Konzentrat wird gerührt und etwa 2 Stunden in Eis gekühlt. Das ausgeschiedene, kristallisierte Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit etwas Petroläther gewaschen und trocken gesaugt. Man erhält 33 g 7-Nitro-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin, welches, aus einer Mischung von 1000 ml Alkohol und 50 ml Methylenchlorid umkristallisiert, weiße Prismen vom Schmelzpunkt 224 bis 225° bildet.

C. 12 g (0,05 Mol) 5-Phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin werden in 65 ml konzentrierter Schwefelsäure unter Rühren bei 10° gelöst. Die Mischung wird auf 0° abgekühlt und hierauf im Laufe einer Stunde tropfenweise mit einer Lösung von 5,3 g Kaliumnitrat in 30 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt, wobei man die Temperatur unter 25° hält. Die Reaktionsmischung wird dann 2½ Stunden auf 50° erwärmt und hierauf unter Rühren und Kühlen auf 0° tropfenweise zu 500 g zerkleinertem Eis zugesetzt.

Nach dem Stehen über Nacht im Kühlschrank wird die Reaktionsmischung durch tropfenweisen Zusatz von 260 ml konzentriertem Ammoniak bei 0° auf den pH-Wert 8 eingestellt. Das rohe Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit etwas Eiswasser gewaschen, trocken gesaugt und hierauf aus 125 ml siedendem Chlorbenzol kristallisiert. Man erhält 9 g 7-Nitro-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin in Form von leichtgelblichen Prismen vom Schmelzpunkt 216 bis 217°.

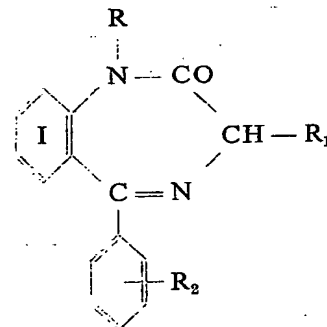
Eine Suspension von 5,6 g (0,02 Mol) 7-Nitro-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin wird in einem Schüttelautoklav unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator und unter einem Wasserstoffdruck von etwa 18 Atmosphären katalytisch reduziert. Die Wasserstoffaufnahme war bei 58° 100% der Theorie. Der Katalysator wird sodann abfiltriert und das klare, farblose Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von 75 ml Acetonitril und 25 ml Äthanol kristallisiert, wobei man farblose Prismen von 7-Amino-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 236 bis 239° erhält; Ausbeute: 94%.

14 g (0,056 Mol) 7-Amino-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin und 100 ml Pyridin werden im Wasserbad bei 40° 1 Stunde gerührt, wobei man eine feine Suspension erhält. Sodann versetzt man bei 10 bis 15° unter leichter Kühlung tropfenweise mit 15 ml Essigsäureanhydrid. Die resultierende klare Lösung wird bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt und hierauf über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die leichtbraun gefärbte Reaktionsmischung wird im Vakuum auf dem Dampfbad zur Trockene eingedampft. Um Spuren von Essigsäureanhydrid zu entfernen, versetzt man mit Äthanol und destilliert diesen wieder ab und wiederholt diesen Vorgang mehrere Male. Der Rückstand wird in 500 ml Äthanol unter Rückfluß erhitzt und die Mischung filtriert. Nach Einengen des Filtrates auf 200 ml erhält man 9,5 g 7-Acetamido-5-phenyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin, welches sich in weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 278 bis 279° ausscheidet.

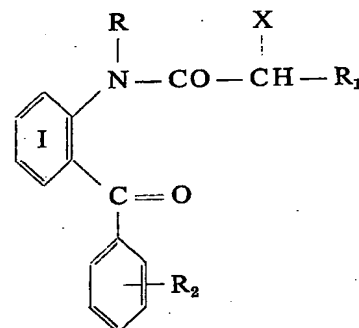
In analoger Weise, wie vorstehend unter B beschrieben, kann 7-Nitro-5-(p-chlorphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin in weißen Plättchen vom Schmelzpunkt 253 bis 254° erhalten werden.

PATENTANSPRUCH:

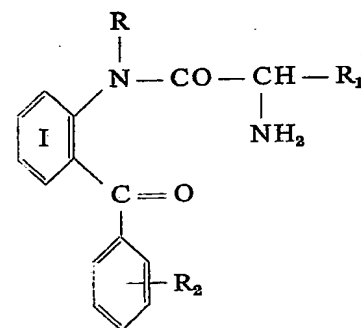
Verfahren zur Herstellung von 2-Oxo-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepinen der allgemeinen Formel



worin R ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Hydroxyalkyl- oder Aralkylgruppe, R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe und R₂ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe bedeutet und der Ring I durch eine Trifluormethylgruppe monosubstituiert oder durch Halogenatome, Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxyalkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, Nitro-, Amino- oder Acylamino mono- oder disubstituiert sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzophenonderivat der allgemeinen Formel



worin X ein Halogenatom darstellt, bei Zimmertemperatur oder tieferen Temperaturen, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, mit Ammoniak umgesetzt und eine hierbei allenfalls gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels durch Erhitzen cyclisiert und gegebenenfalls anschließend in an sich bekannter Weise das Reaktionsprodukt nitriert, Nitrogruppen mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel zu Aminogruppen reduziert und letztere acyliert.

This Page Blank (uspto)